

Onycho-ostéo-dysplasie

Auteur : Professor Patrick NIAUDET, MD¹

Date de création : octobre 2001

Mise à jour : avril 2003

¹membre du comité éditorial de l'encyclopédie Orphanet.

²Consultation de néphrologie pédiatrique, hypertension artérielle de l'enfant, Service de néphrologie pédiatrique, Hôpital Necker - Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France. niaudet@necker.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et synonymes](#)

[Définition](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Références](#)

Résumé

Le syndrome Nail-Patella, appelé aussi onycho-ostéo-dysplasie héréditaire, est un syndrome autosomique dominant, pléiotropique dont les manifestations suggèrent une anomalie primaire du tissu conjonctif. Les signes incluent une dysplasie des ongles, des rotules hypoplasiques ou absentes, des exostoses des ailes iliaques, une dysplasie des coudes et, parfois, une néphropathie. Ce syndrome est lié à des mutations du gène LMX1B, qui est un facteur de transcription de l'homéodomaine LIM. Il a été suggéré la coexistence de deux mutations alléliques dont l'une serait responsable de la forme avec néphropathie et l'autre de la forme sans néphropathie. L'incidence a été estimée à 22 par million. La maladie a été décrite dans toutes les populations.

Mots-clés

Syndrome de Nail-Patella, dysplasie des ongles, hypoplasie des rotules, gène *LMX1B*

Nom de la maladie et synonymes

- Syndrome Nail-Patella (SNP)
- Syndrome ongle-rotule

Définition

Le syndrome « Nail-Patella » ou onycho-ostéo-dysplasie se transmet sur le mode autosomique dominant. Il est caractérisé par l'absence ou l'hypoplasie des rotules, une dystrophie des ongles des doigts et des orteils, une dysplasie des coudes et des exostoses des ailes iliaques [1,3]. La néphropathie est inconstante.

Incidence

L'incidence de la maladie est estimée à 22 cas par million d'habitants. La maladie a été décrite dans toutes les populations.

Description clinique

Les manifestations extra-rénales

Quatre-vingt à 90% des patients présentent des anomalies des ongles, observées dès la naissance [4]. Les ongles sont le plus souvent hypoplasiques ou dysplasiques, parfois absents. Ces anomalies concernent surtout les ongles des doigts, en particulier du pouce et de l'index, alors que les ongles des orteils sont souvent normaux. L'atteinte est bilatérale et symétrique. Les lésions consistent en un manque de coloration, un ptérygion longitudinal, un dédoublement, et des lunules triangulaires [6]. Presque tous les patients présentent des anomalies des genoux et des coudes [4]. Les rotules peuvent être absentes ou hypoplasiques, avec souvent une fragmentation, provoquant

une déviation latérale au cours de la flexion du genou [4, 5, 7]. Des complications telles une arthrite, une arthrose, un épanchement articulaire peuvent être à l'origine de douleurs des genoux. L'atteinte des coudes est fréquente en rapport avec une hypoplasie de la tête du radius responsable d'une subluxation. L'extrémité distale de l'humérus est également hypoplasique et des apophyses postérieures limitent l'extension, la pronation et la supination de l'avant-bras.

Les exostoses des ailes iliaques, observées chez 30 à 70% des patients, constituent des manifestations radiologiques pathognomoniques de la maladie. Ces cornes iliaques prennent naissance au niveau de la crête iliaque antéro-postérieure [7]. Elles sont asymptomatiques et peuvent être décelées à l'examen clinique. D'autres anomalies osseuses, touchant les pieds et les chevilles, peuvent être observées de même qu'une scoliose.

Les manifestations rénales

Des symptômes rénaux sont observés chez environ la moitié des patients, aussi bien les femmes que les hommes [8]. Le degré d'atteinte rénale varie d'une famille à l'autre et également d'un sujet à l'autre au sein d'une même famille. Les symptômes les plus fréquents sont une protéinurie, parfois associée à un syndrome néphrotique, une hématurie et une hypertension artérielle [9, 10]. Le pouvoir de concentration des urines peut être altéré. Environ 30% des patients progressent vers l'insuffisance rénale terminale [4], à un âge moyen de 33 ans +/- 18 ans [11]. L'insuffisance rénale évolue de manière extrêmement variable, ce qui laisse penser que des facteurs non génétiques peuvent être impliqués dans la dégradation rapide de la fonction rénale observée chez certains patients. Ainsi, une néphropathie surajoutée, telle un syndrome de Goodpasture [12], une glomérulonéphrite extra-membraneuse [13], une néphropathie à IgA, ou une vascularite nécrosante [14] ont été décrits chez des patients atteints de la maladie.

Aucun traitement spécifique n'est disponible. Les lésions de la membrane basale glomérulaire (MBG) ne réapparaissent pas après transplantation rénale.

Etiologie

Le gène dont les mutations sont responsables de la maladie a été localisé sur la partie distale du bras long du chromosome 9, en 9q34. Il est très proche des gènes codant pour les groupes sanguins ABO [15]. Ce gène, appelé *LMX1B*, code pour un facteur de transcription de la famille de l'homéodomaine-LIM qui joue un rôle

important dans le développement des membres chez les vertébrés. Plusieurs mutations ont été identifiées chez des patients atteints de SNP [17, 18] ; ces mutations seraient responsables d'une perte de fonction de cette protéine. Il a été suggéré qu'il pourrait y avoir 2 mutations alléliques du gène, l'une étant responsable du SNP sans néphropathie et l'autre du SNP avec néphropathie. Pour un parent atteint de SNP avec néphropathie, le risque d'avoir un enfant atteint de néphropathie serait de 24% et le risque d'avoir un enfant qui développera, à terme, une insuffisance rénale en phase terminale serait de 7% [11]. Il a été récemment démontré que *LMX1B* régule l'expression des chaînes alpha-3 et alpha-4 du collagène de type IV dans la MBG [19].

Méthodes de diagnostic

L'examen en microscopie optique des biopsies rénales ne montre pas de lésion glomérulaire chez les patients dont la fonction rénale est normale. Par contre, chez des patients présentant une protéinurie sévère ou une altération de la fonction rénale, un épaississement de la MBG et des lésions non spécifiques de type glomérulosclérose segmentaire et focale peuvent être mises en évidence. L'examen en immunofluorescence est négatif ou décèle des dépôts segmentaires non spécifiques d'IgM et de C3 dans les zones de sclérose. La microscopie électronique met en évidence des raréfactions irrégulières et claires à l'intérieur de la lamina densa, contenant des ensembles de fibrilles de collagène croisées [14, 20, 21]. Ces anomalies peuvent être également observées dans la matrice mésangiale, mais les membranes basales tubulaires ne sont pas affectées. Ces ensembles de fibrilles sont bien visibles après coloration à l'acétate d'uranyl et à l'acide phosphotungstique. Elles peuvent être observées au niveau de segments de MBG épaissie ou tout le long de la MBG.

Les études immunohistochimiques ont révélé une localisation mésangiocapillaire irrégulière du collagène de type III et une distribution anormale du collagène de type VI. Ces observations sont en accord avec la composition anormale des membranes basales qui pourraient être responsables de manifestations rénales et extrarénales.

Les fibrilles de collagène constituent une manifestation constante du SNP et sont également observées chez des patients dont l'atteinte rénale n'est pas cliniquement décelable [9]. De plus, il n'existe aucune corrélation entre la gravité des lésions ultrastructurales et les manifestations cliniques. Une accumulation similaire de collagène dans la MBG a été

récemment décrite chez des patients atteints d'une forme de glomérulopathie familiale progressive sans atteinte des ongles ou os [14, 22]. On ne sait pas encore cette néphropathie est lié au SNP.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal n'est pas effectué actuellement.

Références

1. Little, EM. Congenital absence or delayed development of the patella. *Lancet* 1897; 2:781.
2. Hawkins, CF, Smith, OE. Renal dysplasia in a family with multiple hereditary abnormalities including iliac horns. *Lancet* 1950; 1:803.
3. Dombros, N, Katz, A. Nail patella-like lesions in the absence of skeletal abnormalities. *Am J Kidney Dis* 1982; 1:237.
4. Meyrier, A, Rizzo, R, Gubler, MC. The nail-patella syndrome. A review. *J Nephrol* 1990; 2:133.
5. Guidera, KJ, Satterwhite, Y, Ogden, JA, *et al.* Nail patella syndrome: A review of 44 orthopaedic patients. *J Pediatr Orthop* 1991; 11:737.
6. Daniel, CR, Osment, LS, Noojin, RO. Triangular lunulae. A clue to nail-patella syndrome. *Arch Dermatol* 1980; 116:448.
7. Lucas, GL, Opitz, JM. The nail-patella syndrome. Clinical and genetic aspects of 5 kindreds with 38 affected family members. *J Pediatr* 1966; 68:273.
8. Cohen AH, Adler, SG. Nail-patella syndrome. In: *Renal Pathology, with Clinical and Functional Correlations*, Tisher, CC, Brenner, BM (Eds), Lippincott, Philadelphia, 1994.
9. Bennett, WM, Musgrave, JE, Campbell, RA, *et al.* The nephropathy of the nail-patella syndrome. Clinicopathologic analysis of 11 kindreds. *Am J Med* 1973; 54:304.
10. Simila, S, Vesa, L, Wasz-Hockert, O. Hereditary onycho-osteodysplasia (the nail-patella syndrome) with nephrosis-like renal disease in a newborn boy. *Pediatrics* 1970; 46:61.
11. Looij, BJ, Te Slaa, RL, Hogewind, BL, van de Kamp JJ. Genetic counselling in hereditary osteo-onychodysplasia with nephropathy. *J Med Genet* 1988; 25:682.
12. Curtis, JJ, Athena, DB, Leach R, *et al.* Goodpasture's syndrome in a patient with the nail-patella syndrome. *Am J Med* 1976; 61:401.
13. Mackay, IG, Doig, A, Thomson, D. Membranous nephropathy in a patient with nail-patella syndrome nephropathy. *Scott Med J* 1985; 30:47.
14. Sabnis, SG, Antonovych, TT, Argy, WP, *et al.* Nail patella syndrome. *Clin Nephrol* 1980; 14:148.
15. Ben Bassat, M, Cohen, L, Rosenfeld, J. The glomerular basement membrane in the nail-patella syndrome. *Arch Pathol* 1971; 92:350.
16. Schleutermann, DA, Bias, WD, Murdoch, JL. Linkage of the loci for the nail patella syndrome and adenylate kinase. *Am J Hum Genet* 1969; 21:606.
17. Chen, H, Lung, Y, Ovchinnikov, D, *et al.* Limb and kidney defects in Lmx1b mutant mice suggest an involvement of *LMX1B* in human nail patella syndrome. *Nat Genet* 1998; 19:51.
18. Vollrath, D, Jaramillo-Babb, VL, Clough, MV, *et al.* Loss-of-function mutations in the LIM-homeodomain gene, *LMX1B*, in nail-patella syndrome. *Hum Mol Genet* 1998; 7:1091.
19. Morello, R, Zhou, G, Dreyer, SD, *et al.* Regulation of glomerular basement membrane collagen expression by *LMX1B* contributes to renal disease in nail patella syndrome. *Nat Genet*. 2001; 27: 205.
20. Del Pozo, E, Lapp, H. Ultrastructure of the kidney in the nephropathy of the nail-patella syndrome. *Am J Clin Pathol* 1970; 54:845.
21. Knoers, NV, Bongers, EM, van Beersum, SE, Lommen, EJ, van Bokhoven, H, Hol, FA. Nail-patella syndrome: identification of mutations in the *LMX1B* gene in Dutch families. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1762.
22. Gubler, MC, Dommergues, JP, Foulard, M, *et al.* Collagen type III glomerulopathy: A new type of hereditary nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1993; 7:354.